

## Histiocitose de Células de Langerhans: Um Estudo de 20 Casos

### *Langerhans Cell Histiocytosis: A Study of 20 Cases*

Sofia Vinhais<sup>1</sup>, Pedro Farinha<sup>2</sup>, Teresa Margarida Cunha<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar de Radiologia, <sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Radiologia  
Serviço de Radiologia do I. P. O. F. G. – C. R. O. L., S. A.  
Director: Dr. Rui Costa

<sup>2</sup>Interno Complementar de Anatomia Patológica  
Serviço de Patologia Morfológica do I. P. O. F. G. – C. R. O. L., S. A.  
Director: Prof. Doutor Jorge Soares

#### Resumo

**Objectivo:** Descrever os aspectos clínico-radiológicos da Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) numa série de doentes.  
**Material e Métodos:** Reviram-se 20 casos de HCL, nove com diagnóstico segundo os actuais critérios anátomo-patológicos (positividade para CD1a e/ou presença de grânulos de Birbeck em microscopia electrónica), outros nove apenas com critérios morfológicos, e dois casos com diagnóstico patológico estabelecido fora da instituição, não susceptível de aferição anátomo-patológica.

**Resultados:** A razão sexo masculino:feminino foi 4:1 e a média de idades de apresentação da doença 8 anos (variação: 2 meses - 44 anos).

Os quatro órgãos mais frequentemente envolvidos foram, por ordem decrescente: osso, gânglios linfáticos, pele e hipófise. Dois doentes tinham doença unifocal óssea, oito apresentavam doença multifocal-unissistémica, em sede óssea ou ganglionar, e dez doença multissistémica.

As lesões líticas foram o achado radiológico mais frequente, distribuindo-se predominantemente na calote craniana, ossos ilíacos e fémures. As alterações pulmonares constituíram achado minoritário.

**Conclusão:** A série em estudo incluiu uma proporção grande de casos com gravidade clínica (10 doentes com HCL multissistémica), tendo-se observado em número relativamente restrito a forma menos grave da doença, correspondente ao clássico granuloma eosinófilo. A aparência das alterações radiológicas foi contudo similar à descrita na literatura.

#### Palavras-chave

Histiocitoses; Histiocitose de Células de Langerhans; Granuloma Eosinófilo; Doença de Hand-Schuller-Christian; Doença de Letterer-Siwe.

#### Abstract

**Objective:** To describe the clinical and radiological features of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in a series of patients.

**Material And Methods:** We reviewed 20 cases of LCH, nine with diagnosis by the current pathological criteria (positivity for CD1a and/or presence of Birbeck granules identified at ultrastructural examination), and nine only with morphological criteria. In the other two cases, the pathological diagnosis was made outside our institution and could not be reviewed.

**Results:** Male:female ratio was 4:1 and the average age of presentation of the disease was 8 years (range: 2 months - 44 years). The four most affected organs were, in decreasing order: bone, lymph nodes, skin and hypophysis. Two patients had unifocal bone disease, eight multifocal unisystem involvement in the bone or lymph nodes, and ten presented multisystem LCH. Lytic lesions were the most common radiological finding, affecting mainly the skull, iliac bones and femurs. Pulmonary lesions were rather infrequent.

**Conclusion:** This series included a large proportion of severe cases (10 patients with multisystem LCH), while the mildest form of the disease, classically designated as eosinophilic granuloma, was observed only in a few patients. The appearance of the radiological findings was however similar to the described in the literature.

#### Key-words

Histiocytosis; Langerhans Cell Histiocytosis; Eosinophilic Granuloma; Hand-Schuller-Christian Disease; Letterer-Siwe Disease.

## Introdução

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara, com incidência estimada em 5 casos por milhão, que ocorre sobretudo na infância e mostra predomínio no sexo masculino e na raça caucasiana. É devida à proliferação neoplásica de células de Langerhans, que poderá estar associada a infecções neonatais, exposição a solventes, ausência de vacinação infantil, e determinadas neoplasias hematopoiéticas como a leucemia não-mielocítica e linfoma maligno (Hodgkin e não-Hodgkin) [1,2]. Nos adultos com HCL pulmonar há quase sempre relação com hábitos tabágicos, estando descrito nestes doentes uma maior ocorrência de carcinoma broncogénico que se postula poder parcialmente depender de alterações da imunidade determinadas pela HCL [3]. Possui um largo espectro clínico no qual se reconhecem três variantes clássicas: o granuloma eosinófilo, forma mais frequente e de menor gravidade caracterizada por lesões ósseas em número restrito; a doença de Hand-Schuller-Christian, de gravidade intermédia e curso crónico comporta lesões ósseas múltiplas entre outras possíveis alterações como diabetes insípida, otite média, adenopatias, eczema e hepato-esplenomegalia; e a doença de Letterer-Siwe, forma mais rara, de curso agudo ou mesmo fulminante associado a mau prognóstico final resultante de um compromisso multissistémico, nomeadamente visceral.

O diagnóstico definitivo da HCL é anátomo-patológico. Em 2001 a Organização Mundial de Saúde reclassificou as histiocitoses (Quadro I) e particularmente a HCL, para um diagnóstico definitivo, além dos critérios morfológicos passou a ser necessária a identificação dos grânulos de Birbeck patognomónicos das células de Langerhans através de microscopia electrónica (Fig. 1a), ou a demonstração de positividade para marcadores imunohistoquímicos altamente específicos, designadamente o CD1a (Fig. 1b) [1].

### Quadro I – Classificação histológica das neoplasias histiocíticas e de células dendríticas (OMS 2001)

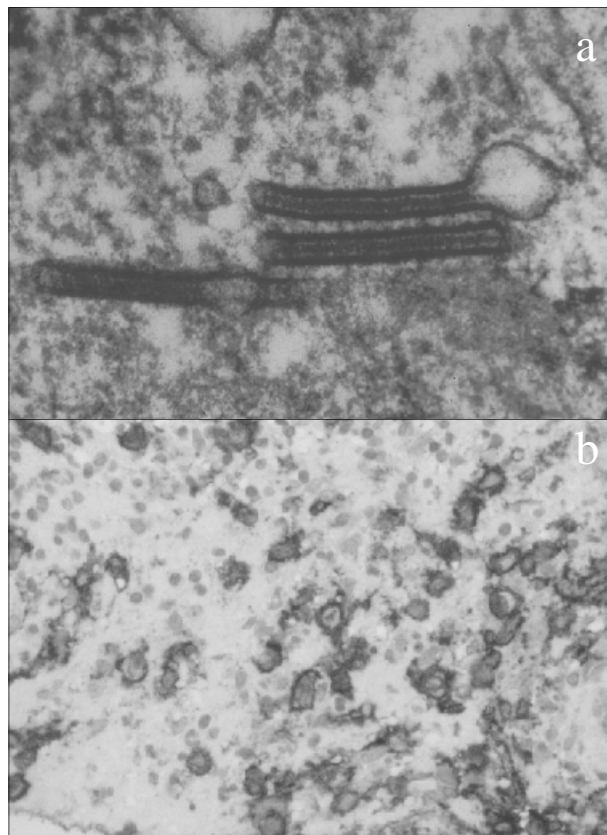
- Sarcoma histiocítico
- Histiocitose de células de Langerhans
- Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma / tumor de células dendríticas interdigitantes
- Sarcoma / tumor de células foliculares dendríticas
- Sarcoma de células dendríticas, NOS

## Objectivo

Propusemo-nos a caracterizar os aspectos clínicos e radiológicos da HCL numa série de doentes, prestando atenção à forma de apresentação da doença, suas alterações analíticas e radiológicas, órgãos-alvo e evolução clínica.

## Material e Métodos

Reviram-se 20 casos de HCL relativos a doentes da nossa instituição, os quais foram previamente sujeitos a aferição



**Fig. 1** - a) Grânulos de Birbeck em microscopia electrónica (patognomónicos das células de Langerhans); b) Coloração imunohistoquímica para o CD1a demonstrando positividade.

anátomo-patológica, à excepção de dois casos em que não se dispôs das respectivas amostras histológicas em virtude do diagnóstico ter sido feito noutros centros hospitalares. Nos casos incluídos, foi assim possível apurar em nove a existência dos actuais critérios anátomo-patológicos (identificação dos grânulos de Birbeck e/ou positividade CD1a), a estes correspondendo um diagnóstico inequívoco de HCL, e noutros nove somente critérios morfológicos.

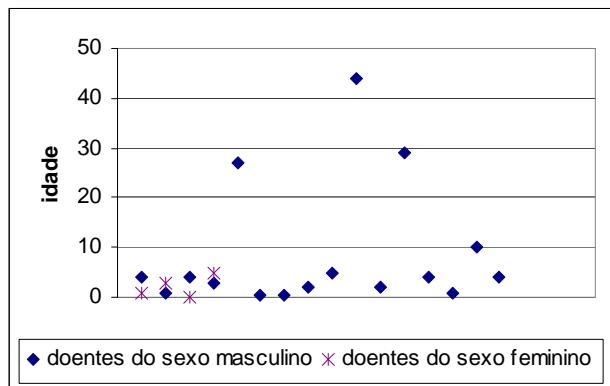
## Resultados

### 1- Apresentação Clínica

Constatou-se predomínio no sexo masculino, verificando-se uma proporção entre sexos masculino:feminino de 4:1, com 16 doentes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. A média etária de apresentação da doença foi na série masculina 8 anos (variação: 4 meses - 44 anos) e na série feminina 2 anos (variação: 2 meses - 6 anos), sendo a média etária global 8 anos (Quadro II).

As manifestações clínicas foram diversas (Quadro III). Prevaleram a tumefacção e dor locais (em regra associadas), relacionadas com lesões esqueléticas adjacentes. Também frequentes foram as adenomegalias, presentes em metade dos casos (7 com comprovação anátomo-patológica de doença ganglionar). Sintomas gerais e eczema verificaram-se em cerca de um terço (30%), e com menor frequência (15%) poliúria e polidipsia por compromisso hipofisário (diabetes insípida). Um único caso (5%) teve como manifestações cardinais rinorreia

**Quadro II – Idade dos doentes, séries masculina e feminina**



**Quadro III – Manifestações clínicas**

Manifestações clínicas (20 doentes)		
tumefacção local	11	55 %
dor localizada	8	40 %
sintomas gerais	6	30 %
adenomegalias	10	50 %
eczema	6	30 %
polidipsia/poliúria	3	15 %
rinorreia sero-hemática + exoftalmia + otite média	1	5 %
perda dentária	1	5 %
hepatomegalia	1	5 %
esplenomegalia + manifestações de pancitopenia	1	5 %

sero-hemática, exoftalmia e otite média, e um outro perda dentária (5%). Outros dois cursaram respectivamente com hepatomegalia (5%) e esplenomegalia aliada a manifestações de pancitopenia (5%).

## 2- Alterações Analíticas

As alterações analíticas encontradas (Quadro IV) reflectem o carácter sistémico que HCL pode assumir em função dos diferentes órgãos/sistemas afectados.

Apenas 4 doentes (20%) não evidenciavam alterações laboratoriais. Nos restantes, o parâmetro mais frequentemente alterado foi o aumento da velocidade de sedimentação (45%), seguindo-se as alterações no proteinograma (25%). Anemia, trombocitose, leucocitose/eosinofilia e pancitopenia fizeram parte das alterações do hemograma verificadas, conjuntamente em 55% dos doentes. Registaram-se em 15% alterações das provas de coagulação, em igual percentagem alterações da função hepática e diminuição da densidade urinária, e constatou-se em 10% um aumento da LDH.

**Quadro IV – Alterações analíticas**

Alterações analíticas (20 doentes)		
VS aumentada	9	45 %
anemia	4	20 %
trombocitose	4	20 %
leucocitose/eosinofilia	2	10 %
pancitopenia	1	5 %
alt. provas de coagulação	3	15 %
alt. proteínas séricas	5	25 %
LDH aumentada	2	10 %
alt. provas de função hepática	3	15 %
diminuição da densidade urinária	3	15 %
sem alterações	4	20 %

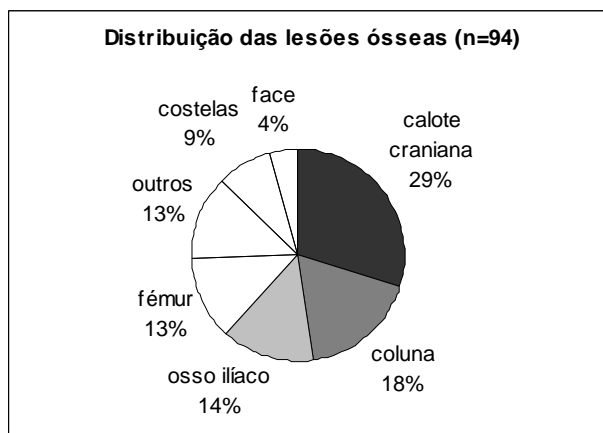
## 3- Achados Radiológicos

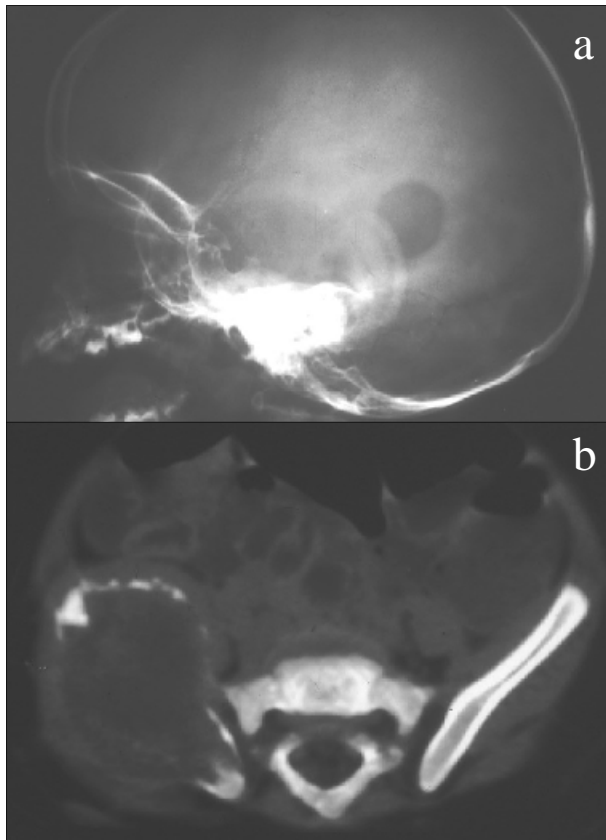
As lesões líticas, presentes em 18 dos doentes (90%), foram o achado radiológico dominante, a maior parte (74%) localizando-se na calote craniana, coluna (sobretudo dorsal), ossos ilíacos ou nos fémures (Quadro V; Figs. 2, 3, 4).

Alterações pulmonares características da doença detectaram-se apenas em 2 doentes (10%), nenhum dos quais apresentava queixas respiratórias. Um evidenciava padrão reticulo-nodular de predomínio médio-apical com pequenas cavidades quísticas e bolhas aéreas associadas (Fig. 5), o outro tinha unicamente alterações de tipo quístico, constituindo estas achado radiológico ocasional (Fig. 6).

Aos 3 doentes com alterações clínico-laboratoriais indicadoras de diabetes insípida foi realizado estudo da hipófise por ressonância magnética, mas nenhum demonstrou as esperadas alterações de sinal da neurohipófise.

**Quadro V – Topografia das lesões ósseas**





**Fig. 2** – Criança com 1 ano de idade, sexo feminino; a) lesão lítica na calote craniana; b) volumosa lesão lítica no ilíaco direito de características expansivas, com erosão das corticais, rotura e extensão à região glútea direita.

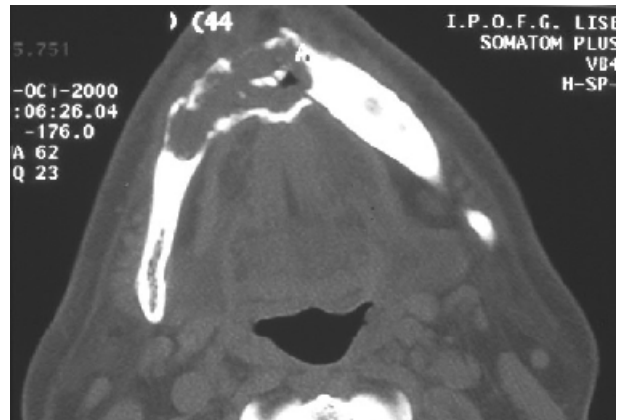


**Fig. 3** – Criança com 2 anos, sexo masculino; lesão lítica na grande asa direita do esfenóide, envolvendo a parede externa da órbita com componente de partes moles intra-orbitário extra-cônico.

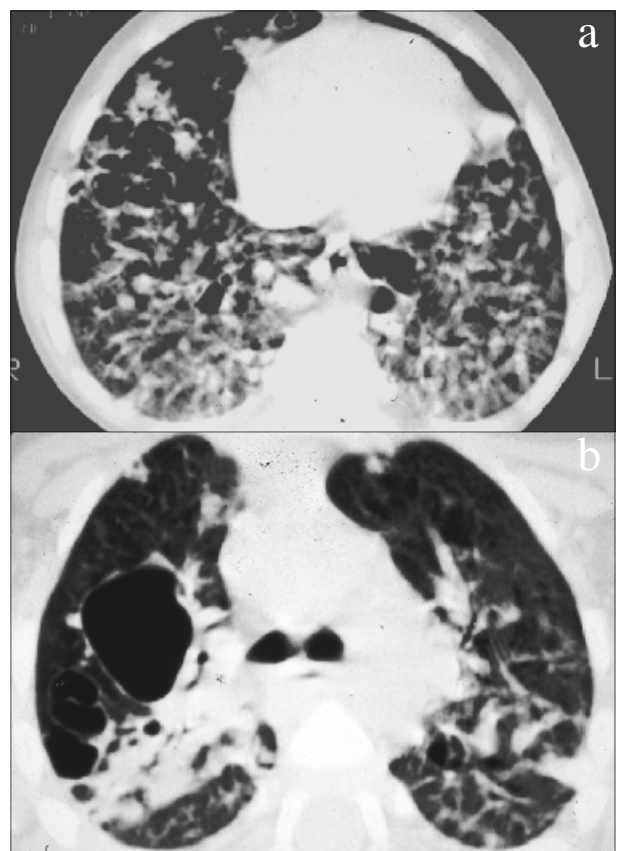
Documentou-se um caso de hepatomegalia homogênea por ecografia, ignorando-se no outro caso que cursou com esplenomegalia a respectiva aparência radiológica em virtude de desfecho fatal fulminante.

#### 4- Órgãos-alvo

A avaliação clínico-laboratorial bem como radiológica e anátomo-patológica integradas, revelou os órgãos/sistemas envolvidos pela doença (Quadro VI), destes sobressaindo



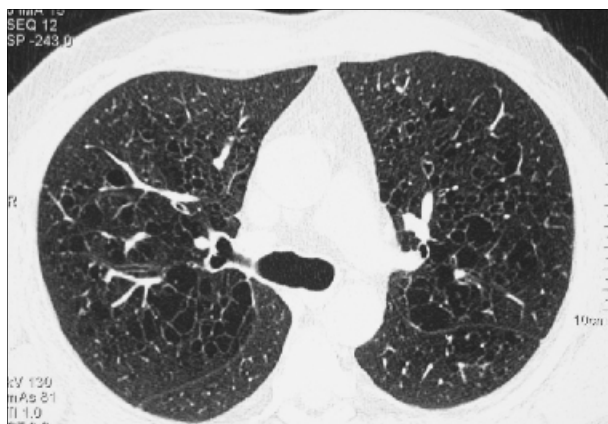
**Fig. 4** – Homem de 44 anos; lesão lítica expansiva da mandíbula (região incisiva direita até à região pré-molar homolateral) com erosão das duas corticais e zonas de rotura.



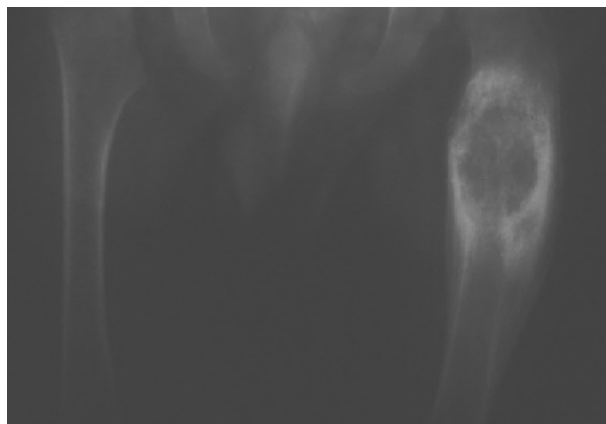
**Fig. 5** – Criança com 3 anos, sexo masculino; a) múltiplos pequenos nódulos pulmonares bilaterais mal definidos predominantes no terço médio dos campos pulmonares acompanhados de pequenas cavidades quísticas dispersas; b) bolhas aéreas em topografia superior.

(em ordem decrescente de representação) o osso, gânglios linfáticos, pele e hipófise.

Verificou-se que 2 doentes apresentavam doença unifocal óssea (10%) e 8 doença multifocal-unissistêmica (40%), destes últimos 6 tinham doença em sede óssea e 2 envolvimento ganglionar multi-territorial. Nos 10 restantes a doença era multissistêmica (50%), em todos existindo compromisso ósseo.



**Fig. 6** – Homem de 44 anos, fumador; inúmeras pequenas cavidades quísticas distribuídas bilateralmente correspondentes à fase tardia da doença pulmonar.



**Fig. 7** – Criança de 1 ano, sexo masculino, sob terapêutica corticóide sistêmica e quimioterapia; lesão lítica expansiva na diáfise do fêmur esquerdo, com contorno esclerótico (indício de resolução).

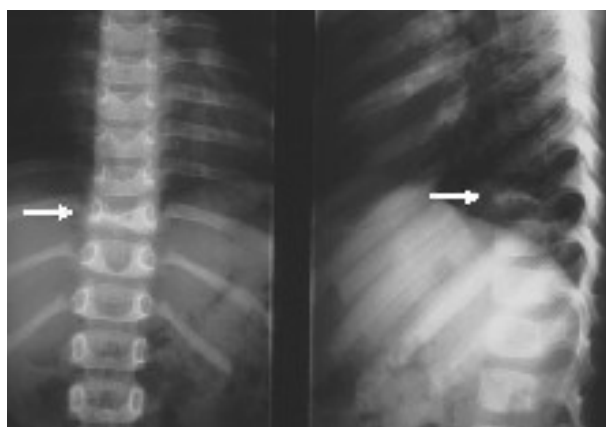
Preferiu-se categorizar os doentes nestes três grupos pois a separação nas 3 entidades clínicas (granuloma eosinófilo, doenças de Hand-Schuller-Christian e de Letterer-Siwe) nem sempre é fácil e tende a cair em desuso.

### 5- Evolução Clínica

Registou-se um único óbito por HCL fulminante, correspondendo este caso a doente do sexo feminino com HCL multissistêmica de apresentação aos 2 meses e falecida volvidos 3 meses. Os 19 casos restantes (95%) tiveram evolução clínica favorável (tempo de seguimento > 2 anos; valor médio aproximado: 6 anos). Nestes, assistiu-se a evolução favorável espontânea em 5 (25%), enquanto 14 (70%) necessitaram de medidas terapêuticas, nomeadamente corticoterapia sistêmica associada a quimioterapia (realizada a 10 doentes) (Fig. 7), excisão cirúrgica combinada com corticoterapia e quimioterapia (4 doentes), excisão cirúrgica e radioterapia (1 doente) e medicação com acetato de desmopressina (DDAVP) (3 doentes). Ocorreu recidiva em 3 doentes (15%), todos com doença multifocal-multissistêmica. Ficaram com alterações residuais pulmonares 2 doentes (10%) e outros 2 com alterações sequelares ósseas (10%) eventualmente comprometedoras da estática, ainda que num caso, tratando-se de vértebra plana em criança de pequena idade se afigurem potencialmente reversíveis (Fig. 8).

### Discussão

A série em estudo incluiu uma grande proporção de casos graves (metade dos doentes com HCL multissistêmica), enquanto a forma menos grave (HCL óssea focal) foi minoritariamente observada. Presumimos que esta distribuição, que é contrária à de outras séries [4,5], possa resultar duma praxis de referenciação electiva dos casos com maior gravidade para um centro hospitalar considerado mais especializado. Admite-se ainda um viés de sub-referenciação em relação aos doentes adultos com HCL pulmonar cuja representação na série foi diminuta. Particularmente às alterações radiológicas, constatámos franco predomínio das lesões ósseas (líticas), estas revelando topografia preferencial semelhante à evidenciada noutros estudos [5,6] em que os ossos da calote craniana,



**Fig. 8** – Criança de 3 anos, sexo masculino; vértebra plana em D10, resultante do colapso do respectivo corpo vertebral ocasionado por lesão lítica.

fémures e ilíacos figuram igualmente entre os mais afectados. A aparência radiológica das lesões ósseas e pulmonares observadas e respectivos aspectos evolutivos, também não diferiram dos amplamente descritos na literatura. Nas primeiras assistindo-se à progressão de lesões com aparência agressiva e mal definidas para lesões melhor definidas que podem apresentar margens escleróticas e remodelação com expansão [6], as alterações pulmonares seguindo genericamente a sequência nódulos, nódulos cavitados, quistos de paredes espessas e quistos de paredes finas [3,7,8]. A hepato e esplenomegalia verificadas na nossa série corresponderam a doentes com HCL fulminante/fase tardia de doença multissistêmica, tal como noutros estudos [5].

Ainda que só uns 15% dos doentes tenham evolução desfavorável, importa conhecer os factores predictivos de HCL progressiva, situação que poderá justificar recurso a terapêuticas alternativas, como a quimioterapia combinada agressiva, uso de novos agentes imunorreguladores, e recurso a técnicas de transplante, incluindo o alo-transplante de medula óssea e transplantação pulmonar [9]. Os 3 doentes que encontramos com recidiva apresentavam factores de maior risco reconhecidos no estudo de Howath et al [5]: HCL óssea e extra-óssea, particularmente com

doença mucocutânea (Risco Relativo 40,7%), e recidiva multissistêmica após tratamento de HCL óssea (RR 37,2%), entre outros factores de menor importância como número de ossos envolvidos ( $\leq 3$ , RR 6,1%) e idade precoce (< 5 anos, RR 2,1%), tendo havido em 2 dos casos necessidade de ajuste terapêutico.

A determinação da extensão da doença e avaliação da resposta clínica assentam numa abordagem multidisciplinar, que pressupõe uma avaliação radiológica frequentemente complementada com cintigrafia óssea, isto quando se adivinha envolvimento ósseo. Técnicas mais recentes como a RM de corpo inteiro e a PET-FDG (tomografia de emissão de positrões com  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglicose) têm sido comparadas à cintigrafia óssea na detecção de lesões, a primeira tendo demonstrado resultados promissores [10], embora continue a sublinhar-se o benefício duma avaliação combinada (morfológica e funcional) para conseguir maior acuidade. De forma exemplificativa, referimos que nos 14 doentes da nossa série que efectuaram cintigrafia para detecção de lesões ósseas esta teve resultado sobreponível com a avaliação radiológica convencional em 9 (64%), maior acuidade em 3 (22%), e menor em 2 (14%).

Apesar do progresso que actualmente notamos na compreensão da HCL, entidade patológica outrora merecedora da designação histiocitose X, e dos avanços alcançados na respectiva abordagem clínica, imagiológica e terapêutica, aguardam-se ainda estudos multicêntricos capazes pela sua dimensão de validar impressões geradas por estudos em menor escala e proporcionar novas descobertas.

## Conclusão

A HCL é uma doença rara e diversa, que não se restringe à população pediátrica, embora seja esta a mais afectada e também aquela em que habitualmente se registam as formas mais temíveis da doença.

A sua expressão clínica polimórfica e o curso clínico variado com possíveis recidivas, apesar de em regra se assistir a evolução favorável, foram aspectos demonstrados na série estudada onde estiveram representadas as diferentes variantes clínicas, e se verificou a preponderância das lesões ósseas líticas entre outras manifestações radiológicas.

A Radiologia detém importância não só na etapa do diagnóstico e de determinação dos órgãos/sistemas envolvidos (extensão da doença), como no seguimento dos doentes pela necessidade de avaliar respostas clínicas (particularmente relevante é a detecção daqueles com doença rapidamente progressiva candidatos a tratamentos alternativos), acompanhar a resolução/evolução das alterações iniciais (eventualmente espontânea) e detectar recidivas.

## Bibliografia

1. Jaffe, E. S.; Harris, N. L.; Stein, H.; Vardiman J. W. - *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Kleihues, P.; Sobin, L. S.; Lyon, 2001.

2. Weiss, L. M. - *Histiocytic and Dendritic Cell Proliferations* in Knowles, D. M., Neoplastic Hematopathology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp.1815-45.

3. Abbott, G. F.; Rosado-de-Christenson, M. L.; Franks, T. J.; Frazier, A. A.; Galvin, J. R. - *From the Archives of the AFIP. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis*. Radiographics, 2004, 24: 821-41.

4. Meyer, J. S.; Harty, M. P.; Mahboubi S.; Zimmerman R. A.; Womer R. B.; Dormans J. P. - *Langerhans Cell Histiocytosis: Presentation and Evolution of Radiologic Findings with Clinical Correlation*. Radiographics, 1995, 15:1135-46.

5. Howarth, D. M.; Gilchrist G. S.; Mullan B. P.; Wiseman G. A.; Edmonson J. H.; Schomberg, P. J. - *Langerhans Cell Histiocytosis: Diagnosis, Natural History, Management and Outcome*. Cancer, 1999, 15(10):2278-90.

6. Stull, M. A.; Kransdorf, M. J.; Devaney, K. O. - *Langerhans Cell Histiocytosis of Bone*. Radiographics, 1992, 12:801-23.

7. Brauner, M. W.; Grenier, P.; Tijani, K.; Battesti, J. P.; Valeyre, D. - *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Evolution of Lesions on CT Scans*. Radiology, 1997, 204:497-502.

8. Koyama, M.; Johkoh, T.; Honda, O.; Tsubamoto, M.; Kozuka, T.; Tomiyama, N.; et al. - *Chronic Cystic Lung Disease: Diagnostic Accuracy of High-Resolution CT in 92 Patients*. Am J Roentgenol, 2003, 180:827-35.

9. Gardner H. - *Langerhans's Cell Histiocytosis: Still an unsolved Problem*. Pediatric Haematology and Oncology, 1999, 16:489-93.

10. Daldrup-Link, H. E.; Franzius, C.; Link, T. M.; Laukamp, D.; Sciuk, J.; Jürgens, H.; et al. - *Whole-Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults: Comparison with Skeletal Scintigraphy and FDG PET*. Am J Roentgenol, 2001, 177:229-36.

## Correspondência

Sofia Vinhais  
Rua São Tomás de Aquino, nº4 - 6º Esq.  
1600-203 Lisboa  
sofiavinhais@netcabo.pt